

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 101 42 734 A 1**

51 Int. Cl. 7:
C 07 D 263/32
C 07 D 413/12
A 61 K 31/415

DE 101 42 734 A 1

21 Aktenzeichen: 101 42 734.4
22 Anmeldetag: 31. 8. 2001
43 Offenlegungstag: 27. 3. 2003

71 Anmelder:

Aventis Pharma Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE

72 Erfinder:

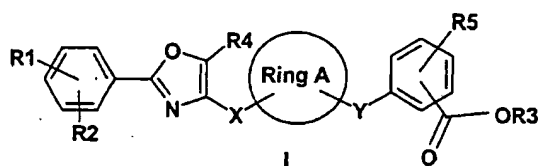
Glombik, Heiner, Dr., 65719 Hofheim, DE; Falk,
Eugen, Dr., 60529 Frankfurt, DE; Frick, Wendelin,
Dr., 65510 Hünstetten, DE; Keil, Stefanie, Dr., 65719
Hofheim, DE; Schäfer, Hans-Ludwig, Dr., 65239
Hochheim, DE; Schwink, Lothar, Dr., 35260
Stadtallendorf, DE; Wendler, Wolfgang, Dr., 65510
Idstein, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Diarylcycloalkylderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

57 Die Erfindung betrifft Diarylcycloalkylderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.
Es werden Verbindungen der Formel I,



worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen haben Lipid- und/oder Triglycerid-senkende Eigenschaften und eignen sich z. B. zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, von Typ II Diabetes und von Syndrom X.

DE 101 42 734 A 1

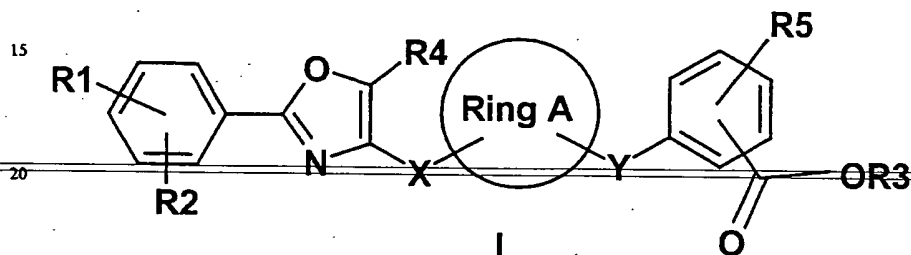
Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Diarylcycloalkylderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

5 [0002] Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen zur Behandlung von Hyperlipidämie und Diabetes im Stand der Technik beschrieben (PCT/US 14490).

[0003] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Triglycerid-senkende Wirkung entfalten mit günstiger Beeinflussung des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels, besonders bei den Krankheitsbildern der Dyslipidämien, des Diabetes Typ II und des metabolischen Syndroms/Syndrom X. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, Verbindungen mit verbesserter Wirkung gegenüber den Verbindungen aus PCT/US 14490 zur Verfügung zu stellen.

[0004] Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



25 worin bedeuten

Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R1, R2, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

30 X (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

Y (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

35 [0005] Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R1, R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R5 (C₁-C₆)-Alkyl;

40 R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

X (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

Y (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

45 [0006] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl;

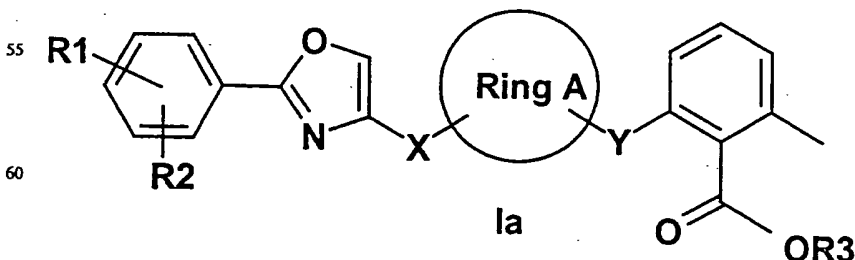
R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

X (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

50 Y (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind; sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

[0007] Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, mit der Struktur Ia



65 worin bedeuten

Ring A Cyclohexyl;

R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

X (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;
Y (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;
sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

[0008] Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

[0009] Die Alkylreste in den Substituenten R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

[0010] Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z. B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

[0011] Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

[0012] Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z. B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z. B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

[0013] Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

[0014] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z. B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

[0015] Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

[0016] Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z. B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z. B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z. B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z. B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z. B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

[0017] Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z. B. sublinguale) und parenterale (z. B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

[0018] Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Geprägte Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gege-

benenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

- 5 [0019] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

- 10 [0020] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 15 Gew.-% der aktiven Verbindung.

[0021] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

- 20 ~~[0022] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.~~

- 25 [0023] Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

30 [0024] Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß gemäß dem folgenden Reaktionsschema vorgegangen wird:

35

40

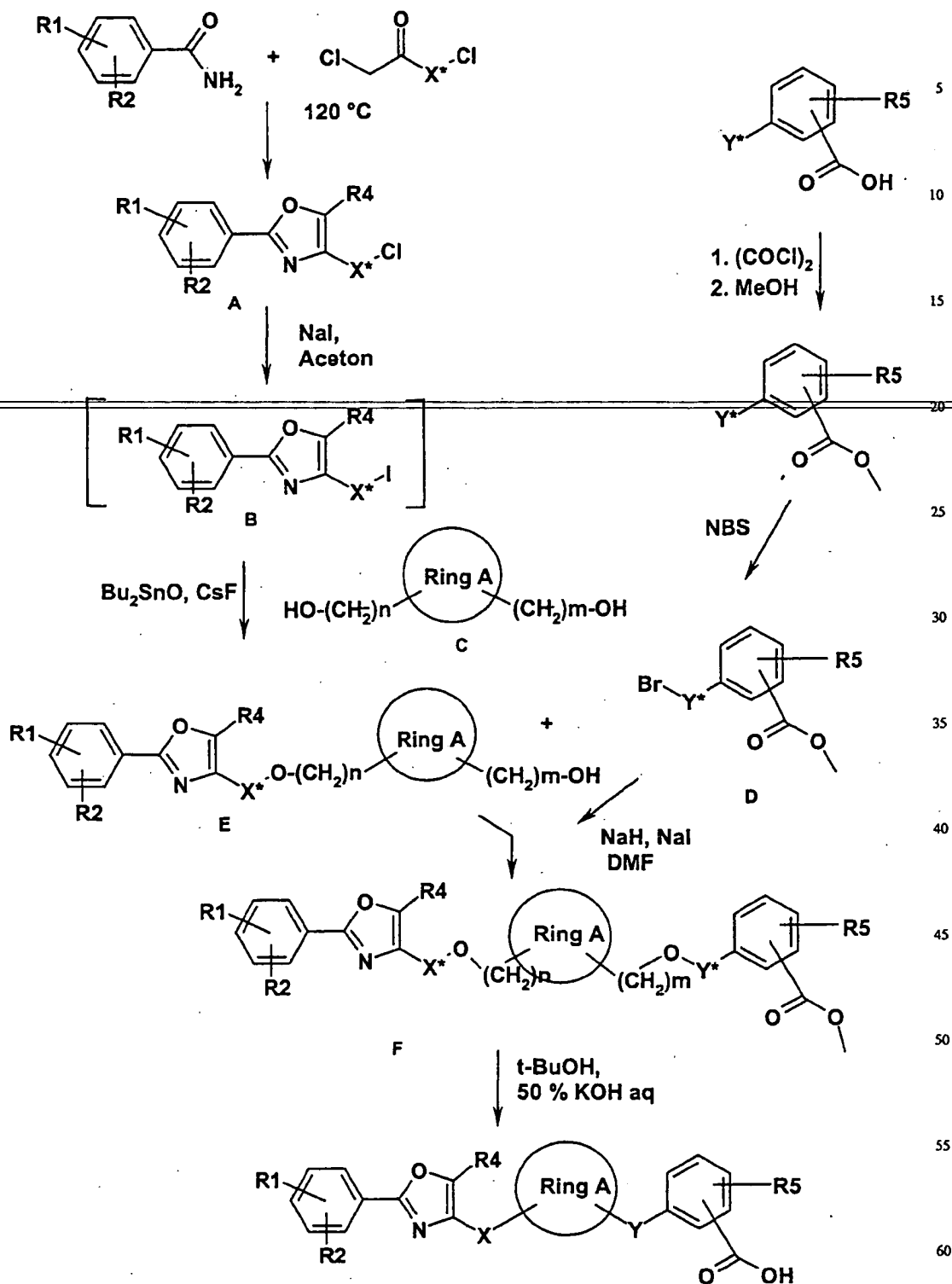
45

50

55

60

65



[0025] Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel A, worin R1, R2, R4 und X die oben beschriebenen Bedeutungen haben mit NaI in Aceton unter 12 bis 24 stündigem Erhitzen zum Rückfluss zu einer Verbindung der allgemeinen Formel B umgesetzt.

[0026] Die Verbindung der allgemeinen Formel B wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel C, worin n und m jeweils 0-5 bedeuten können, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel E umgesetzt, worin R1, R2, R4 m, n und X die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Dabei wird a) C in einem inerten Lösemittel wie Dimethylformamid oder

Tetrahydrofuran mit Natrium-Hydrid bei Raumtemperatur deprotoniert und anschließend mit dem Halogenid bei ca. 70°C umgesetzt oder b) die Komponente C zunächst mit Dibutylzinnoxid in Toluol mehrere Stunden am Wasserabscheider erhitzt und dann unter Zusatz von Dimethylformamid, Cäsiumfluorid und Iodid B durch mehrstündiges Rühren bei Raumtemp. zu E umgesetzt.

- 5 [0027] Die Verbindung der allgemeinen Formel E wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel D, worin Y die oben beschriebene Bedeutung hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel F umgesetzt, worin R1, R2, R4, R5 X und Y die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Zur Knüpfung einer Etherbindung wird E beispielsweise in einer Mischung aus Dimethylformamid und Tetrahydrofuran mit einer starken Base wie Na-Hydrid bei Raumtemp. deprotoniert und dann mit einer Komponente D vorzugsweise unter Zusatz von Na-Iodid alkylert.
- 10 [0028] Die Verbindung der allgemeinen Formel F wird zu Verbindungen der Formel I umgesetzt, indem man die Esterfunktion beispielsweise durch Erhitzen mit Kaliumhydroxid in einem Alkohol (Ethanol, tert. Butanol) einer Verseifung unterwirft und die Carbonsäuregruppe der Formel I durch Ansäuern freisetzt. Diese Carbonsäuregruppe kann nach üblichen Methoden zur Gruppe der Formel $-(C=O)-OR_3$, worin R3 die oben beschriebene Bedeutung hat, derivatisiert werden.
- 15 [0029] Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose geeignet.
- [0030] Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise eine günstige Wirkung auf Stoffwechselstörungen haben
- 20 ~~und die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.~~
- [0031] Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:
- [0032] Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.
- 25 [0033] Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z. B. Lantus® oder HMR 1964, GLP-1-Derivate wie z. B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.
- 30 [0034] Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguadine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z. B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.
- 35 [0035] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.
- 40 [0036] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z. B. Ezetimibe, Tiquesside, Pamaquesside, verabreicht.
- [0037] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z. B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.
- 45 [0038] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z. B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.
- [0039] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z. B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134 verabreicht.
- [0040] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z. B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.
- 50 [0041] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z. B. Bay 13-9952, BMS-201038, R-103757, verabreicht.
- [0042] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor, wie z. B. HMR 1453, HMR 1741, verabreicht.
- 55 [0043] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z. B. Bay 194789, verabreicht.
- [0044] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z. B. Cholestyramin, Colesolvam, verabreicht.
- [0045] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer, wie z. B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.
- 60 [0046] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z. B. Avasimobe, verabreicht.
- [0047] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z. B. OPC-14117, verabreicht.
- 65 [0048] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z. B. NO-1886, verabreicht.
- [0049] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z. B. SB-204990, verabreicht.

[0050] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen synthetase inhibitor, wie z. B. BMS-188494, verabreicht.

[0051] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z. B. Cl-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

[0052] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z. B. Orlistat, verabreicht.

[0053] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

[0054] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z. B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glicazid, verabreicht.

[0055] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z. B. Metformin, verabreicht.

[0056] Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z. B. Repaglinid, verabreicht.

[0057] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z. B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

[0058] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z. B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

[0059] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z. B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Gliazid oder Repaglinid.

[0060] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z. B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

[0061] Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

[0062] Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

[0063] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

[0064] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

[0065] Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

[0066] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

[0067] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

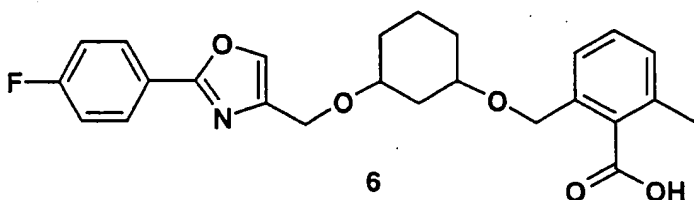
[0068] Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

[0069] Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

[0070] Die Substanzen wurden oral per Schlundsondierung oder nach Zumischung im Futter an normolipämische Ratten oder Hamster, an hyperlipidämische Ratten oder Hamster oder an transgene Mäuse verabreicht und nach 3, 10 oder 21 Tagen wurden die Plasmalipid-parameter bestimmt.

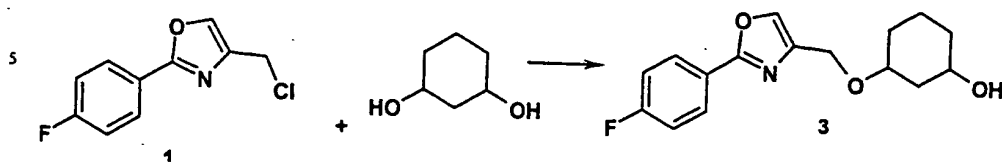
[0071] Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken. Die gemessenen Fest-, bzw. Zersetzungspunkte (Fp.) wurden nicht korrigiert und sind generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

Beispiel I



DE 101 42 734 A 1

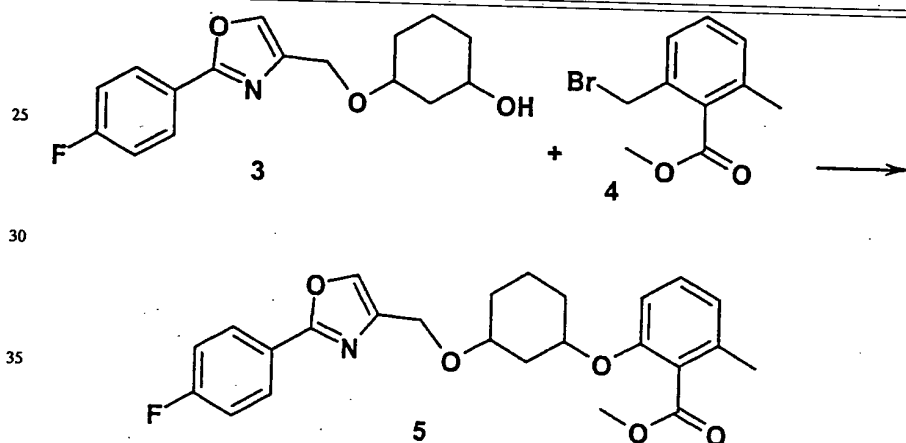
3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol 3



10 [0072] In eine Mischung von 50 ml Dimethylformamid und 50 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Eiskühlung zunächst 2.25 g 80-proz. Natriumhydrid-Suspension und dann 5.8 g 1,3-Cyclohexandiol. Man rührt 3 Std. bei ca. 25°C nach. Dann gibt man 10.5 g 4-Chlormethyl-2-(4-fluorphenyl)-oxazol (1) dazu, erwärmt auf 70°C und kontrolliert durch Dünnschichtchromatographie. Nach beendeter Umsetzung wird auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert.

15 Nach Abtrennung wird die organische Phase getrocknet, eingengt und der Rückstand an Kieselgel durch Flash-Chromatographie gereinigt (Ethylacetat/n-Heptan = 1 : 1). Man erhält den Alkohol 3 als Öl. C₁₆H₁₈FNO₃ (291.33) MS(ESI): 292 (M + H⁺)

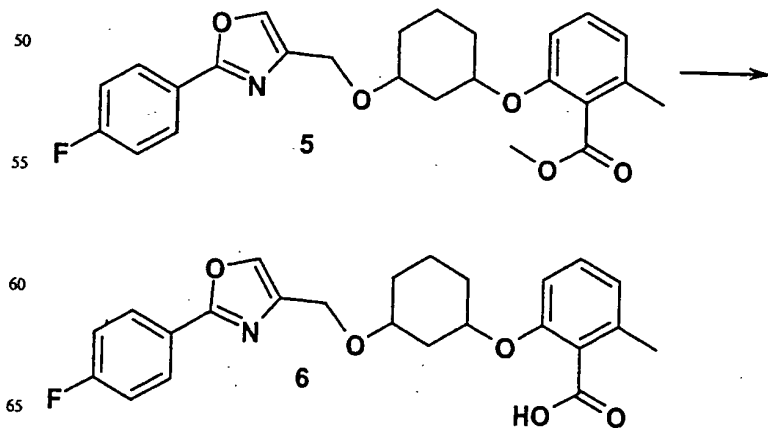
2-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-6-methyl-benzoesäuremethylester 5



40 [0073] In eine Mischung von 10 ml Dimethylformamid und 20 ml Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung 0.3 g Natriumhydrid-Suspension (80%) eingetragen. Anschließend gibt man 1 g Alkohol 3 in 5 ml Tetrahydrofuran dazu und rührt 1 Std. bei Raumtemp. Danach gibt man 0.8 g Bromid 4 dazu und rührt unter DC-Kontrolle bei Raumtemp. 3-5 Std. bis zu weitgehender Umsetzung. Man gießt auf Eiswasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit wenig Wasser, trocknet über Natriumsulfat, engt i. Vak. ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat : n-Heptan = 1 : 2). Man erhält den Methylester 5 als Öl.

45 C₂₆H₂₈FNO₅ (453.52) MS(ESI): 454 (M + H⁺).

2-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-6-methyl-benzoesäure 6

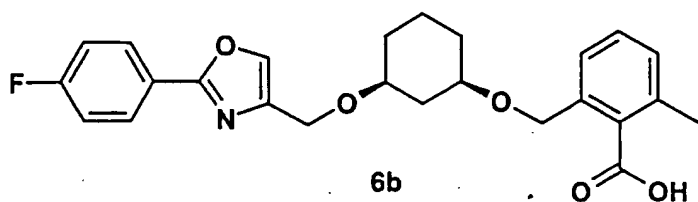


[0074] 2 g Ester 5 werden in 150 ml tert. Butanol und 24 ml 50proz. Kalilauge 6 Std. zum Rückfluss erhitzt. Man entfernt 4/5 des Butanols i. Vak., verdünnt mit Wasser und säuert unter Eiskühlung an. Man extrahiert das Produkt mit Di-

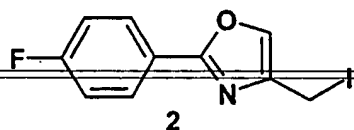
DE 101 42 734 A 1

chlormethan, trocknet über Natriumsulfat, engt i. Vak. ein und erhält durch Filtration des Rückstands über Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20 : 1$) die Säure **6** $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FNO}_5$ (432.42) MS(ESI): 433 ($\text{M} + \text{H}^+$).

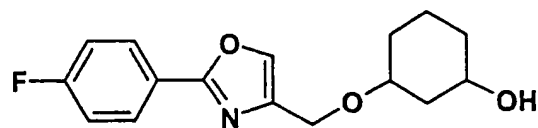
Beispiel II



2-(4-Fluorophenyl)-4-iodomethyl-oxazol-5-ylmethoxy-2-methylbenzoic acid



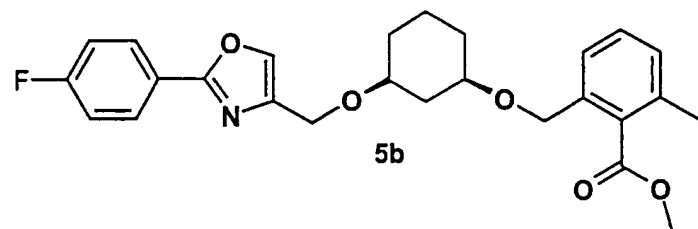
[0075] 31 g (123 mmol) p-Fluorbenzamid und 33 g (123 mmol) 1,3-Dichloraceton werden bei 120°C ohne Lösungsmittel 2 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 250 ml Ethylacetat angelöst. Diese Lösung verdünnt man mit 400 ml n-Heptan und wäscht 3 mal mit gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Phase wird über 250 ml Kieselgel filtriert und mit 200 ml n-Heptan/Ethylacetat (4 : 1) nachgewaschen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 4-Chlormethyl-2-(4-fluorphenyl)-oxazol-5-ylmethoxy-2-methylbenzoesäure als Rohprodukt. Dieses wird in 650 ml Aceton gelöst und dann werden 90 g NaI zugegeben. Anschließend wird 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt, dann das Lösungsmittel weitgehend entfernt, der feste Rückstand in 200 ml n-Heptan/Ethylacetat (1 : 1) suspendiert und über 200 ml Kieselgel filtriert. Der Niederschlag wird noch mit 500 ml n-Heptan/Ethylacetat (1 : 1) nachgewaschen und die organische Phase eingeeengt. Beim Einengen beginnt die Kristallisation des Iodides **2** als weißes Kristallinat. DC n-Heptan/Ethylacetat (6 : 1). $R_f = 0.4$ für **2** und $R_f = 0.35$ für **1**. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FNO}$ (303.08) MS(ESI): 304 ($\text{M} + \text{H}^+$).

**3a (cis) und 3b (trans)**

[0076] 10.8 g (93.1 mmol) cis/trans-1,3-Cyclohexandiol und 15.4 g (61.8 mmol) Dibutylzinnoxid werden in 800 ml Toluol 5 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abdestillieren von 400 ml Toluol läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und gibt nacheinander 280 ml trockenes DMF, 15 g (49.5 mmol) **2** und 12,7 g (80.1 mmol) trockenes CsF zu. Die heterogene Mischung wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle Edukt **2**). Nach Zugabe von 200 ml Ethylacetat wird dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über 150 ml Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand kristallisiert nach Zugabe von n-Heptan/Ethylacetat (6 : 1). Nach weiterem Umkristallisieren aus n-Heptan/Ethylacetat erhält das Produkt **3a** (cis-Enantiomerenmischung). Das trans-Enantiomerenmischung **3b** wird aus der Mutterlauge nach Einengen und Chromatographie gewonnen. DC n-Heptan/Ethylacetat (1 : 1). R_f **3a** (cis) = 0.2, R_f **3b** (trans) = 0.3. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$ (291.33) MS(ESI): 292 ($\text{M} + \text{H}^+$).

[0077] Die Auftrennung des Enantiomerenpaares **3a** erfolgt durch chirale HPLC. Dabei wird zuerst das rechtsdrehende (+)Enantiomer (+)**3a** und danach das linksdrehende (–)Enantiomer (–)**3a** eluiert (Chiralpak AD 250 × 4.6; Acetonitril/Methanol (9 : 1)).

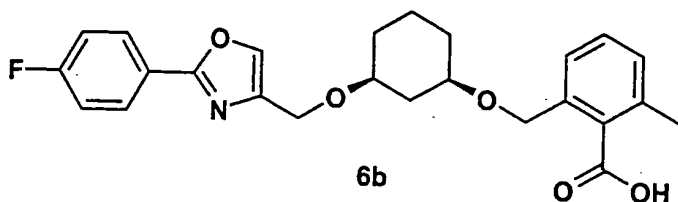
[0078] Die Zuordnung der absoluten Stereochemie erfolgt durch Röntgenstrukturanalyse der Camphansäureester der getrennten Diastereomeren **3**.

cis-2-(3-(2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methyl-benzoesäuremethylester **5b**

DE 101 42 734 A 1

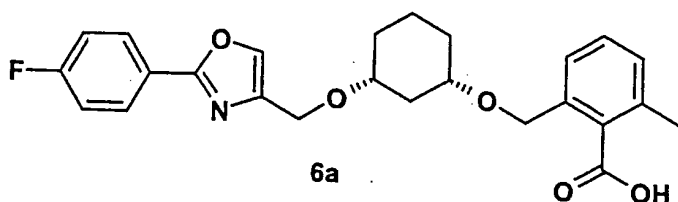
[0079] 1.05 g (3.6 mmol) (-)3a, 1.3 g (5.4 mmol) 4 und 130 mg KI werden in 12 ml trockenem DMF gelöst. Nach Zugabe von 140 mg (5.7 mmol) 95%-igem NaH läßt man 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren. Um bessere Ausbeuten bezüglich Edukt (-)3a zu erhalten, werden weitere 2 mal die gleiche Menge an 4 und NaH zugegeben und jeweils 1 Stunde gerührt. Dann läßt man über Nacht stehen. Die Reaktionslösung wird mit 150 ml Ethylacetat verdünnt und auf 50 ml Wasser gegossen. Nach weiterem 2 maligen Waschen mit NaCl-Lösung wird die organische Phase über Kieselgel filtriert, eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat, 1 : 1) gereinigt. Man erhält 5b als farblosen, amorphen Feststoff. DC n-Heptan/Ethylacetat (1 : 1). $R_f = 0.5$. $C_{26}H_{28}FNO_5$ (453.52) MS(ESI): 454 (M + H⁺).

(+)-cis-2-(3-(2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methyl-benzoesäure 6b



[0080] 4.2 g (9.2 mmol) 5b werden in 120 ml t-BuOH gelöst. Nach Zugabe von 50 ml 50% KOH aq. wird 24 Stunden bei 100°C gekocht. Zum Aufarbeiten läßt man abkühlen und verdünnt dann mit 100 ml Ethylacetat. Durch Zugabe von 2 N wäßriger HCl wird die wäßrige Phase leicht sauer eingestellt und weitere 2 mal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase trocknet man über $MgSO_4$, filtriert, engt ein und reinigt den Rückstand mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). Man erhält 6b als weißen, amorphen Feststoff. DC (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). $R_f = 0.3$. Umkristallisation aus Toluol. $C_{25}H_{26}FNO_5$ (432.42) MS(ESI): 433 (M + H⁺).

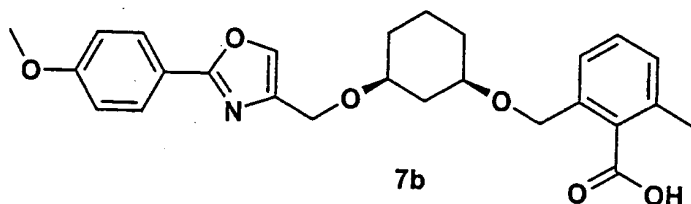
Beispiel III



(-)-cis-2-(3-(2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methyl-benzoesäure 6a

[0081] Aus (+)3a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester 4 erhält man analog zu Beispiel I das Produkt 6a mit dem Molekulargewicht 432.42 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 433 (M + H⁺).

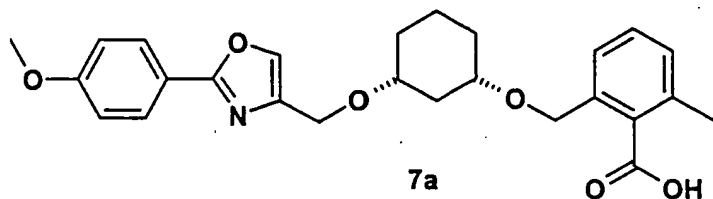
Beispiel IV



cis-2-(3-(2-(4-Methoxyphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methyl-benzoesäure 7b

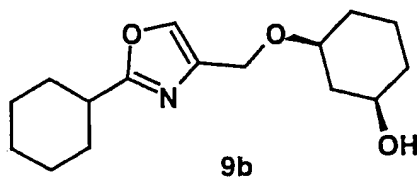
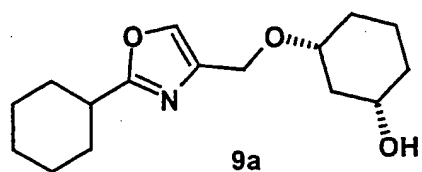
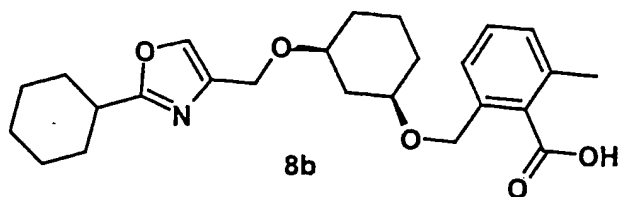
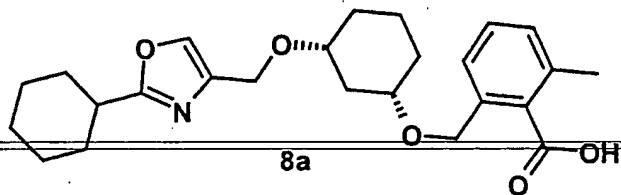
[0082] 170 mg (0.39 mmol) 6b werden in 4 ml 5.6 M NaOMe/MeOH-Lösung 20 Stunden bei 120°C Ölbadtemperatur erhitzt. Nach Zugabe von Ethylacetat und 2 N HCl wird analog der Synthese von 6b aufgearbeitet. Man erhält 7b als farblosen, amorphen Feststoff. DC: (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). $R_f \sim 0.3$. $C_{26}H_{28}NO_6$ (451.52) MS(ESI): 452 (M + H⁺).

[0083] Auf gleichem Weg erhält man aus 6a das stereoisomere 7a:



DC: (Methylenchlorid/Methanol/conz. Ammoniak, 30/5/1). $R_f \sim 0.3$.
 $C_{26}H_{29}NO_6$ (451.52) MS(ESI): 452 ($M + H^+$).

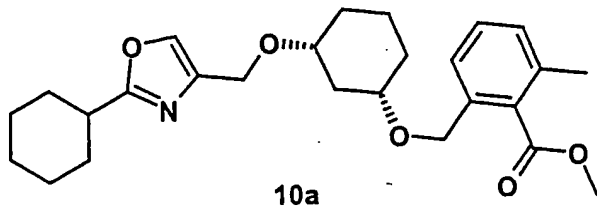
Beispiel V (8a) und Beispiel VI (8b)



[0084] Aus cis-1,3-Cyclohexandiol und 2-Cyclohexyl-4-iodomethyl-oxazol erhält man analog zu 5 das Racemat 9 mit dem Molekulargewicht von 279.38 ($C_{16}H_{25}NO_3$); MS(ESI): 280 ($M + H^+$).

[0085] Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (-)-Enantiomer 9a und danach das (+)-Enantiomer 9b eluiert (Chiralpak OD 250×4.6; n-Heptan : Ethanol = 120 : 2 + 0.05% Tri-fluoressigsäure).

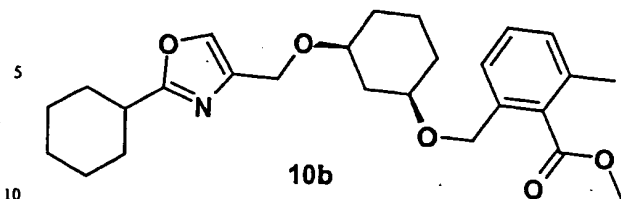
Cis-2-[3-(2-Cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäuremethylester 10a



[0086] Aus 9a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester 4 erhält man 10a mit dem Molekulargewicht 441.57 ($C_{26}H_{33}NO_5$); MS(ESI): 442 ($M + H^+$).

DE 101 42 734 A 1

Cis-2-[3-(2-Cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäuremethylester 10b



[0087] Aus 9b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester 4 erhält man 10b mit dem Molekulargewicht 441.57 ($C_{26}H_{35}NO_5$); MS(ESI): 442 ($M + H^+$).

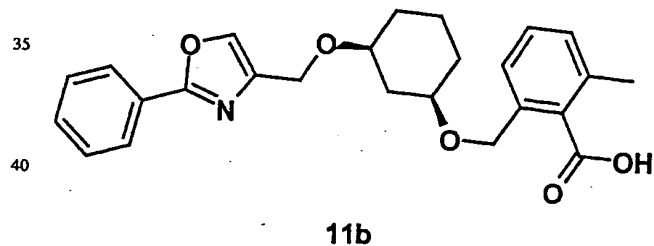
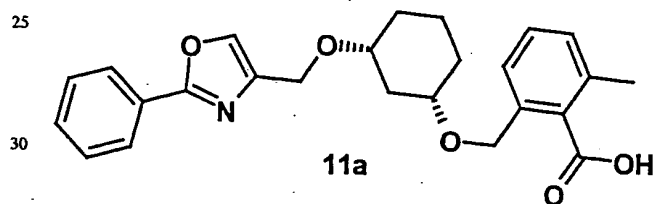
Cis-2-[3-(2-Cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäure 8a

[0088] Aus 10a erhält man durch Verseifung analog zu Beispiel II 8a mit dem Molekulargewicht 427.55 ($C_{25}H_{33}NO_5$); MS(ESI): 428 ($M + H^+$).

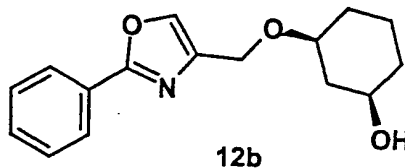
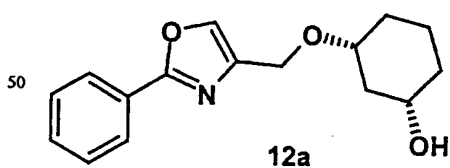
Cis-2-[3-(2-Cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäure 8b

[0089] Aus 10b erhält man analog 8b mit dem Molekulargewicht 421.50 ($C_{25}H_{27}NO_5$); MS(ESI): 422 ($M + H^+$).

Beispiel VII (11a) und Beispiel VIII (11b)



cis-3-(2-Phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol 12a, b

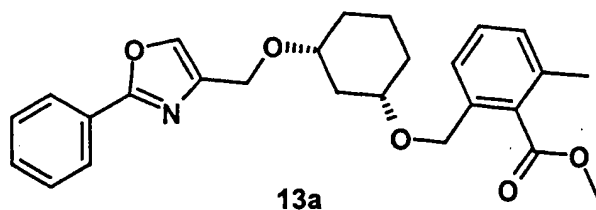


[0090] Aus 1,3-Cyclohexandiol und 4-Iodomethyl-2-phenyl-oxazol erhält man das Racemat 12 mit dem Molekulargewicht von 273.33 ($C_{16}H_{19}NO_3$); MS(ESI): 274 ($M + H^+$).

[0091] Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (+)-Enantiomer 12a und danach das (-)-Enantiomer 12b eluiert (Chiralpak OD 250 x 4.6; n-Heptan : Ethanol : Acetonitril = 110 : 2 : 1 + 0.05% Trifluoressigsäure).

DE 101 42 734 A 1

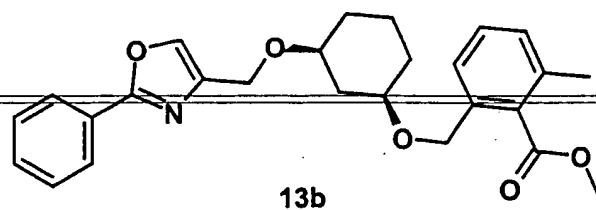
cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäuremethylester 13a



13a

[0092] Aus 12a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man 13a mit dem Molekulargewicht von 435.52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M + H^+$).

cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäuremethylester 13b



13b

[0093] Aus 12b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man 13b mit dem Molekulargewicht von 435.52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M + H^+$).

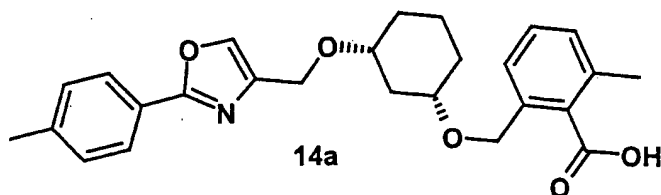
cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure 11a

[0094] Aus 13a erhält man durch Verseifung 11a mit dem Molekulargewicht von 421.50 ($C_{25}H_{27}NO_5$); MS(ESI): 422 ($M + H^+$).

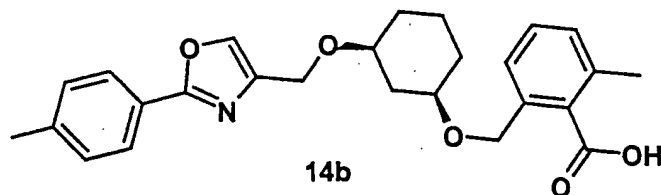
cis-2-Methyl-6-[3-(2-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure 11b

[0095] Aus 13b erhält man analog 11b mit dem Molekulargewicht von 421.50 ($C_{25}H_{27}NO_5$); MS(ESI): 422 ($M + H^+$).

Beispiel IX (14a) und Beispiel X (14b)

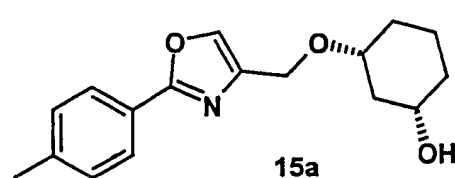


14a

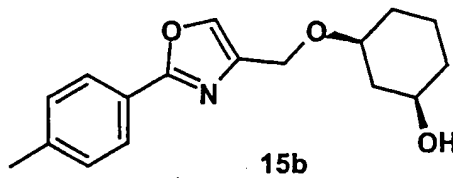


14b

Cis-3-(2-p-Tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol 15a, b



15a



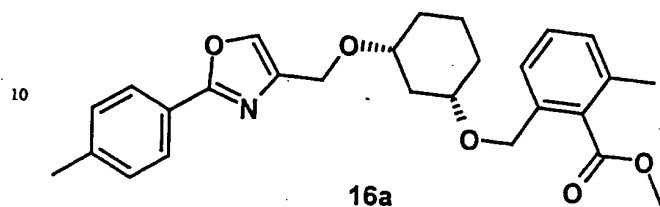
15b

[0096] Aus Cyclohexandiol und 4-Iodomethyl-2-p-tolyl-oxazol erhält man das Racemat 15 mit dem Molekulargewicht von 287.36 ($C_{17}H_{21}NO_3$); MS(ESI): 288 ($M + H^+$).

DE 101 42 734 A 1

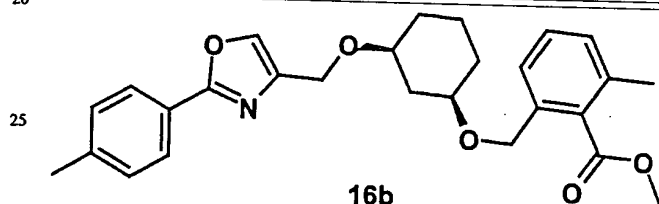
[0097] Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (+)-Enantiomer 15a und danach das (-)-Enantiomer 15b eluiert (Chiralpak OD 250 × 4.6; n-Heptan : Ethanol : Acetonitril = 110 : 5 : 1 + 0.05% Trifluoressigsäure).

cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäuremethylester 16a



[0098] Aus 15a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man 16a mit dem Molekulargewicht von 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$); MS(ESI): 450 ($M + H^+$).

cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäuremethylester 16b



[0099] Aus 15b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man 16b mit dem Molekulargewicht von 449.55 ($C_{27}H_{31}NO_5$); MS(ESI): 450 ($M + H^+$).

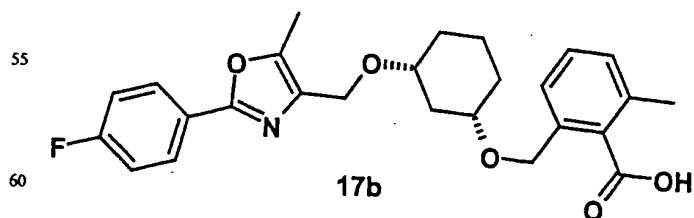
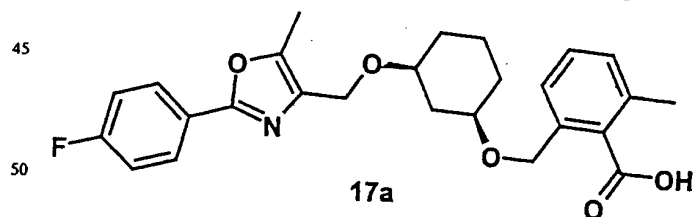
cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure 14a

[0100] Aus 16a erhält man 14a mit dem Molekulargewicht von 435.52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M + H^+$).

cis-2-Methyl-6-[3-(2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-benzoesäure 14b

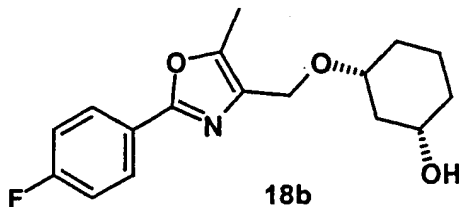
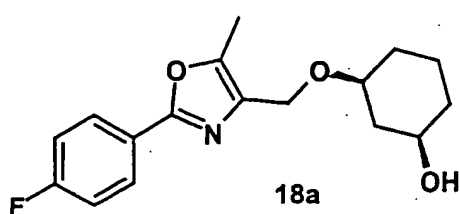
[0101] Aus 16b erhält man das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht von 435.52 ($C_{26}H_{29}NO_5$); MS(ESI): 436 ($M + H^+$).

Beispiel XI (17a) und Beispiel XII (17b)



DE 101 42 734 A 1

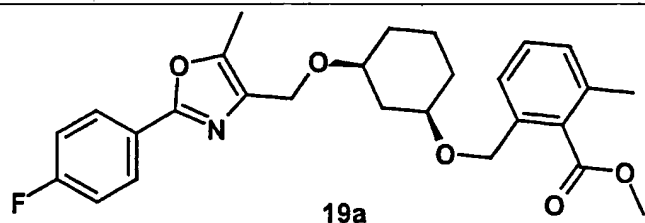
cis-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol 18a, b



[0102] Aus Cyclohexandiol und 2-(4-Fluorphenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhält man das Racemat 18 mit dem Molekulargewicht von 305.35 ($C_{17}H_{20}FNO_3$); MS(ESI): 306 ($M + H^+$).

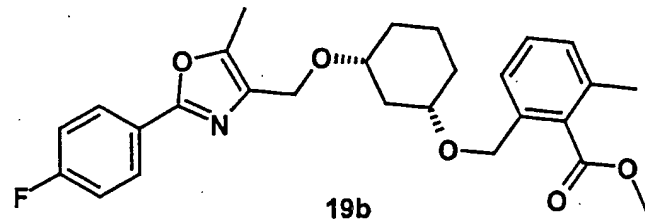
[0103] Die Trennung der Enantiomeren erfolgt durch HPLC an einer chiralen Säule. Dabei wird zuerst das (+)-Enantiomer 18a und danach das (-)-Enantiomer 18b eluiert (Chiralpak OD 250 × 4.6; n-Heptan : Ethanol : Acetonitril = 110 : 2 : 1 + 0.05% Trifluoressigsäure).

cis-2-[3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäure methylester 19a



[0104] Aus 18a und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man 19a mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$).

cis-2-[3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäuremethylester 19b



[0105] Aus 18b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man 19b mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$).

cis-2-(3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäure 17a

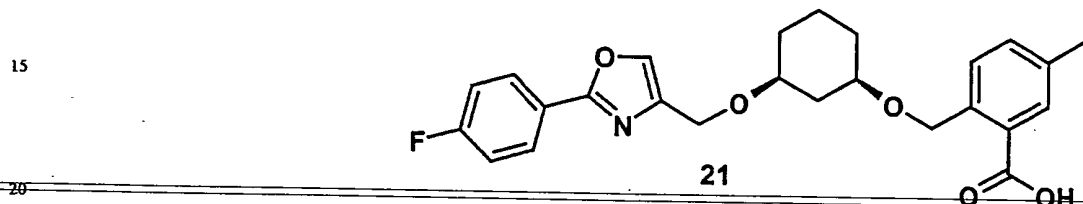
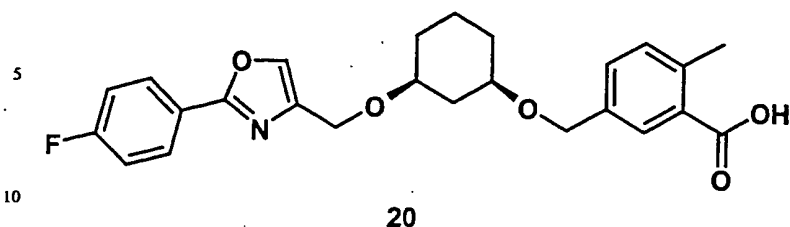
[0106] Aus 19a erhält man durch Verseifung 17a mit dem Molekulargewicht von 453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 ($M + H^+$).

cis-2-(3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-6-methyl-benzoesäure 17b

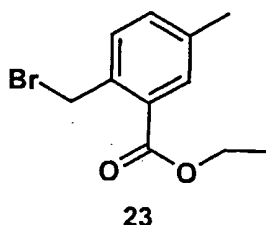
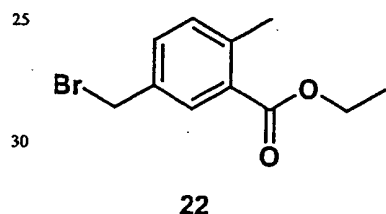
[0107] Aus 19b erhält man analog 17b mit dem Molekulargewicht von 453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 ($M + H^+$).

DE 101 42 734 A 1

Beispiel XIII (20) und Beispiel XIV (21)

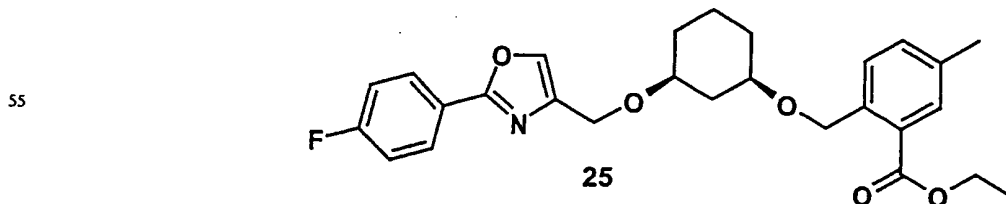
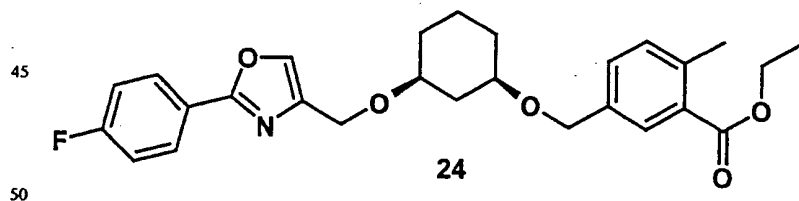


5-Bromomethyl-2-methyl-benzoesäureethylester 22 und 2-Bromomethyl-5-methyl-benzoesäureethylester 23



[0108] Eine Lösung von 3,5 g 2,5-Dimethyl-benzoesäureethylester, 3,15 g N-Bromsuccinimid und 100 ml Tetrachlorkohlenstoff wird für 3 Stunden zum Rückfluss unter Bestrahlung mit einer 300 Watt Photolampe erhitzt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und das eingedampfte Filtrat an Kieselgel chromatographiert. Man erhält so ein angenähertes 2 : 3 (22 : 23) Gemisch der regioisomeren Benzylbromide 22 und 23 mit dem Molekulargewicht 257,13 ($C_{11}H_{13}BrO_2$); MS (ESI+): 257 ($M + H^+$).

40 Rac-cis-5-[3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-2-methyl-benzoesäureethylester 24 und rac-cis-2-[3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-benzoesäureethylester 25



[0109] Zu einer Suspension von 40 mg Natriumhydrid (55–65% in Paraffinöl) in 1 ml Dimethylformamid bei 0°C wird eine Lösung von 150 mg rac-cis-3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol 3a in 0,5 ml Dimethylformamid getropft. Nach beendeter Gasentwicklung werden 198 mg eines 2 : 3 Gemisches aus 5-Bromomethyl-2-methyl-benzoesäureethylester 22 und 2-Bromomethyl-5-methyl-benzoesäureethylester 23 zugesetzt. Nach 30 Minuten bei 0°C lässt man noch 1 Stunde bei Raumtemperatur reagieren. Es wird in Ammoniumchloridlösung gegossen und zweimal mit MTBE extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen am Rotationsverdampfer wird das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Eluent: n-Heptan/Ethylacetat 3 : 1). Man erhält so das schneller eluierende Produkt rac-cis-2-[3-[2-(4-Fluor-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-benzoesäureethylester 25 mit dem Molekulargewicht 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS (ESI+): 468 ($M + H^+$).

[0110] Weiterhin isoliert wird das später eluierende Produkt rac-cis-5-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-methyl-benzoesäureethylester 24 mit dem Molekulargewicht 467,54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS (ESI+): 468 ($M + H^+$).

Rac-cis-5-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-methyl-benzoesäure 20

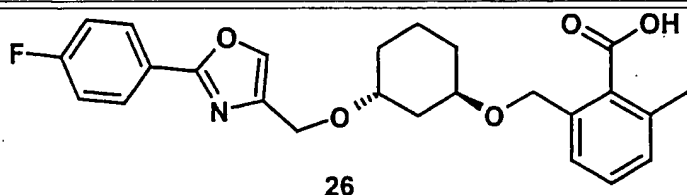
[0111] Eine Suspension von 47 mg rac-cis-5-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-2-methyl-benzoesäureethylester 24, 2 ml 1,1-Dimethylethanol und 50% (w/w) Kaliumhydroxid wird für 2 Stunden auf 85°C (Ölbad) erhitzt. Es wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 eingestellt und mit MTBE zweimal extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtration und Einengen am Rotationsverdampfer wird das Produkt durch Chromatographie gereinigt. Man erhält so das Produkt 20 mit dem Molekulargewicht 439,49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS (ESI+): 440 ($M + H^+$).

[0112] Analog zu 20 wird hergestellt:

Rac-cis-2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-5-methylbenzoesäure 21 aus rac-cis-2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-5-methyl-benzoesäureethylester 25.

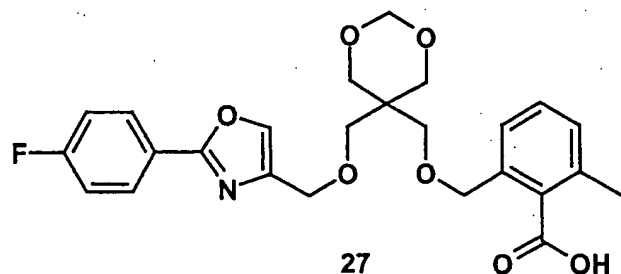
Beispiel XV

rac-trans-2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl-benzoesäure 26

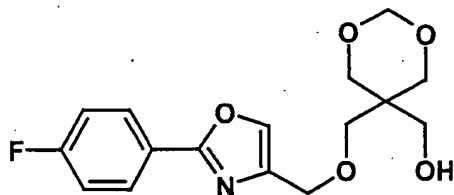


[0113] Aus rac-trans 3b und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester erhält man das Produkt 26 mit dem Molekulargewicht von 439,49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M + H^+$).

Beispiel XVI



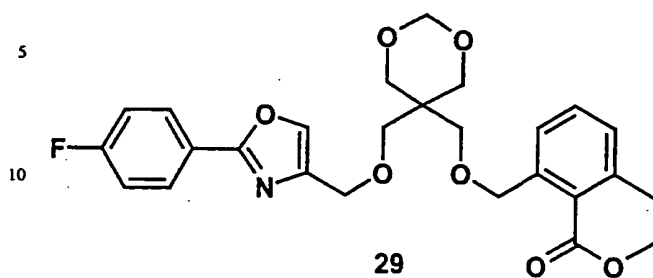
5-(2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-1,3-dioxan-5-yl-methanol 28



[0114] 1,0 g (6,7 mmol) 5-Hydroxymethyl-(1,3)dioxan-5-yl-methanol und 0,5 g (16,5 mmol) 2 werden in 20 ml trockenem DMF gelöst. Nach Zugabe von 300 mg 55%-igem NaH in Paraffinöl läßt man 1 Stunde bei Raumtemperatur rühren. Die Aufarbeitung erfolgt analog der Synthese von Verbindung 5b. Man erhält 28 als weißen amorphen Feststoff. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1 : 2). $R_f = 0,4$. $C_{16}H_{18}FNO_5$ (323,33) MS 324,2 $M + H^+$.

DE 101 42 734 A 1

2-[5-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-[1,3]dioxan-5-ylmethoxymethyl]-6-methyl-benzoesäure methyl-
 ester 29

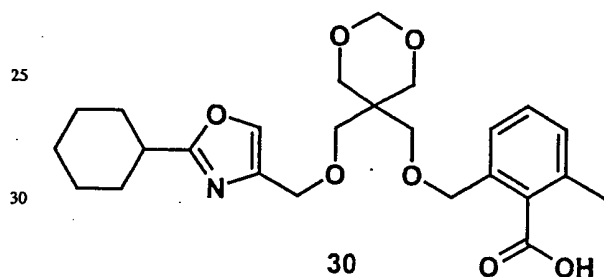


[0115] Verbindung 29 wird analog der Synthese von 5b aus 28 und 4 und hergestellt.

2-[5-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-[1,3]dioxan-5-ylmethoxymethyl]-6-methyl-benzoesäure 27

[0116] Verbindung 27 wird analog der Synthese von 6b aus 29 durch Verseifung hergestellt.

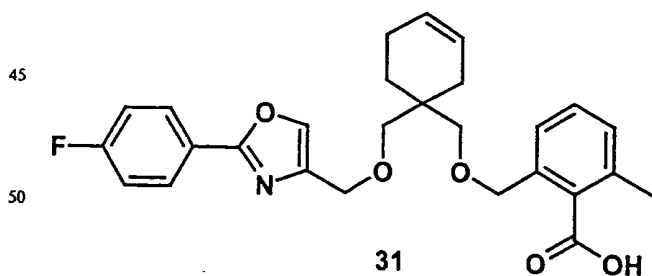
Beispiel XVII



2-[5-(2-Cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-[1,3]dioxan-5-ylmethoxymethyl]-6-methyl-benzoesäure 30

[0117] Ausgehend von (5-Hydroxymethyl-[1,3]dioxan-5-yl)-methanol und 2-Cyclohexyl-4-iodmethyl-oxazol erhält man auf gleichem Weg wie für 27 beschrieben das Produkt 30 mit dem Molekulargewicht von 459.54 ($C_{25}H_{33}NO_7$); MS(ESI): 460 ($M + H^+$).

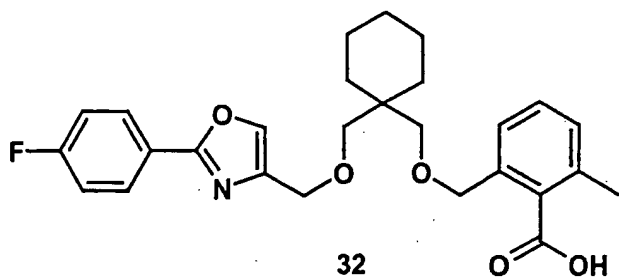
Beispiel XVIII



2-[1-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohex-3-enylmethoxymethyl]-6-methyl-benzoesäure 31

[0118] Ausgehend von (1-Hydroxymethyl-cyclohex-3-enyl)-methanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man wie für 27 beschrieben das Produkt 31 mit dem Molekulargewicht von 465.53 ($C_{27}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 466 ($M + H^+$).

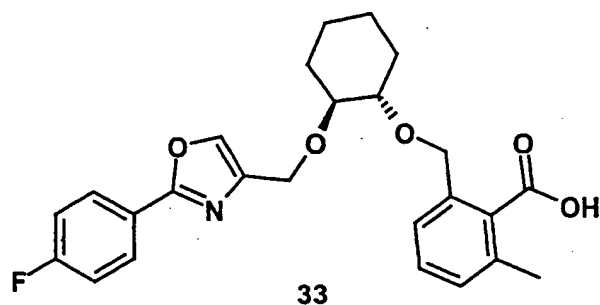
Beispiel XIX



2-[1-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohexylmethoxymethyl]-6-methyl-benzoesäure 32

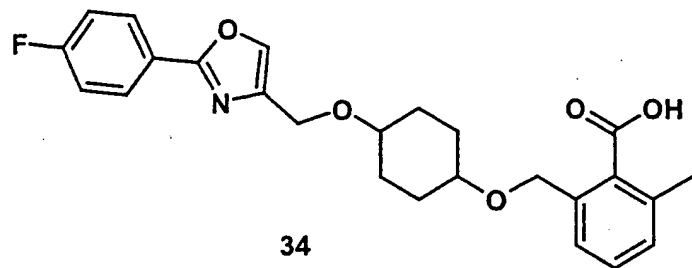
[0119] Ausgehend von (1-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-methanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man auf analogem Weg wie für 27 beschrieben das Produkt 32 mit dem Molekulargewicht von 467.53 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$).

Beispiel XX



rac-trans-2-[2-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäure 33

[0120] Aus trans-1,2-Dihydroxy-cyclohexanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man analog zu 27 das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht von 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M + H^+$).

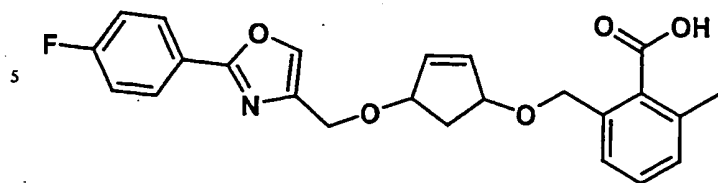


Beispiel XXI

2-[4-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäure 34

[0121] Aus 1,4-Cyclohexandiol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man 34 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M + H^+$).

Beispiel XXII

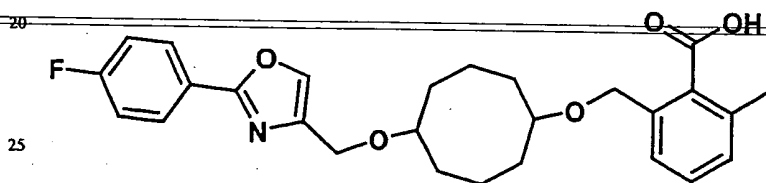


35

2-[4-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclopent-2-enyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäure 35

[0122] Aus Cyclopent-2-en-1,4-diol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das Produkt 35 mit dem Molekulargewicht von 423.45 ($C_{24}H_{22}FNO_5$); MS(ESI): 424 ($M + H^+$).

Beispiel XXIII

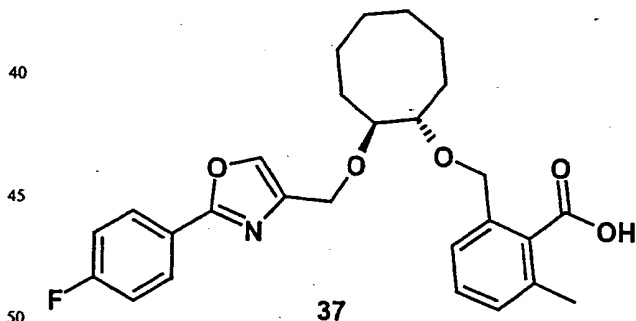


36

2-[5-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-yl]-methoxy]-cyclooctyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäure 36

[0123] Aus 1,5-Cyclooctandiol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man 36 mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$).

Beispiel XXIV

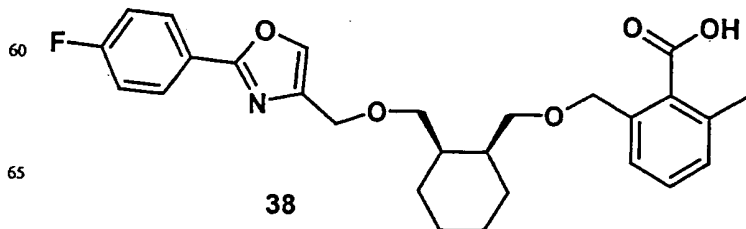


37

rac-trans-2-[2-[2-(4-Fluorophenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclooctyloxymethyl]-6-methyl-benzoesäure 37

[0124] Aus trans-1,2-Cyclooctandiol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$).

Beispiel XXV



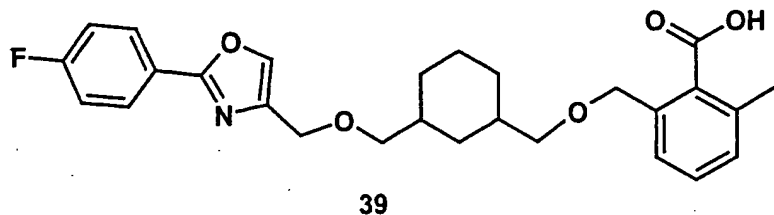
38

DE 101 42 734 A 1

rac-cis-2-{2-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]methyl-cyclohexylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoesäure 38

[0125] Aus cis-(2-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-methanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das Produkt 38 mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$).

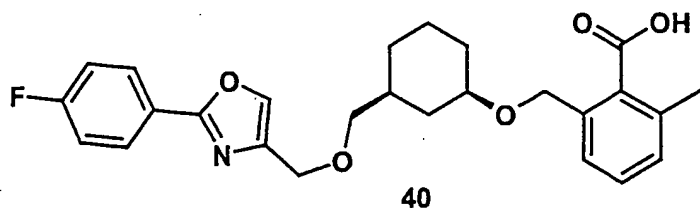
Beispiel XXVI



2-{2-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]methyl-cyclohexylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoesäure 39

[0126] Aus (3-Hydroxymethyl-cyclohexyl)-methanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man das Produkt 39 mit dem Molekulargewicht von 467.54 ($C_{27}H_{30}FNO_5$); MS(ESI): 468 ($M + H^+$).

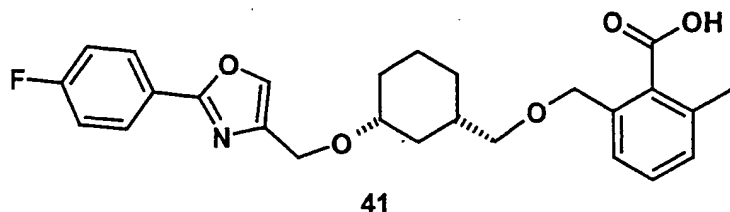
Beispiel XXVII



rac-cis 2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxymethyl]-cyclohexyloxymethyl}-6-methyl-benzoesäure 40

[0127] Aus cis-3-Hydroxymethylcyclohexanol, Iodid 2 und Bromid 4 erhält man 40 mit dem Molekulargewicht von 453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 ($M + H^+$).

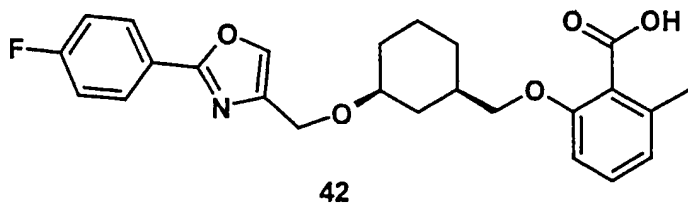
Beispiel XXVIII



rac-cis-2-{3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxymethyl}-6-methyl-benzoesäure 41

[0128] Aus cis-3-Hydroxymethylcyclohexanol, Bromid 4 und Iodid 2 (Umkehrung der Reaktionsfolge) erhält man das Produkt 41 mit dem Molekulargewicht von 453.52 ($C_{26}H_{28}FNO_5$); MS(ESI): 454 ($M + H^+$).

Beispiel XXIX

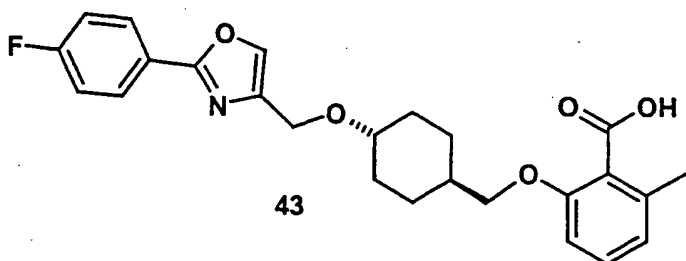


DE 101 42 734 A 1

rac-cis-2-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-6-methyl-benzoesäure 42

[0129] Aus cis-3-Hydroxymethylcyclohexanol, Iodid 2 und 2-Hydroxy-6-methyl-benzoesäureethylester erhält man das Produkt 42 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M + H^+$).

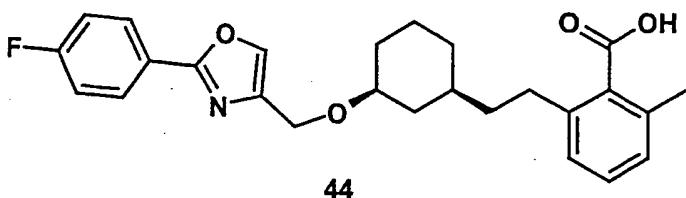
Beispiel XXX



rac-trans-2-[4-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-6-methyl-benzoesäure 43

[0130] Aus trans-4-Hydroxymethylcyclohexanol, Iodid 2 und 2-Hydroxy-6-methyl-benzoesäureethylester erhält man das Produkt 43 mit dem Molekulargewicht von 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M + H^+$).

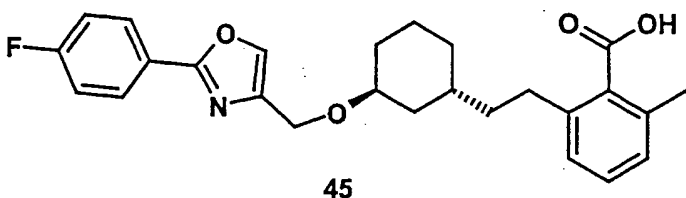
Beispiel XXXI



rac-cis-2-(2-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl)-6-methyl-benzoesäure 44

[0131] Aus cis-3-Ethynyl-cyclohex-2-enol, 2-Methyl-6-trifluormethansulfonyloxy-benzoesäure-ethylester und Iodid 2 erhält man das Produkt 44 mit dem Molekulargewicht von 437.52 ($C_{26}H_{28}FNO_4$); MS(ESI): 438 ($M + H^+$).

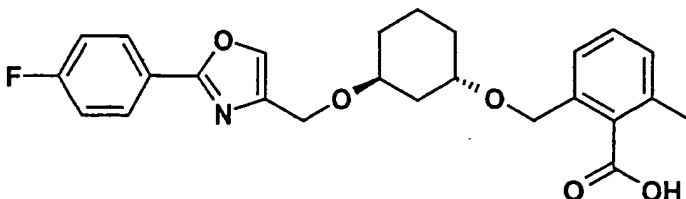
Beispiel XXXII



rac-trans-2-(2-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl)-6-methyl-benzoesäure 45

[0132] Aus trans-3-Ethynyl-cyclohex-2-enol, 2-Methyl-6-trifluormethansulfonyloxy-benzoesäure-ethylester und Iodid 2 erhält man das Produkt 45 mit dem Molekulargewicht von 437.52 ($C_{26}H_{28}FNO_4$); MS(ESI): 438 ($M + H^+$).

Beispiel XXXIII

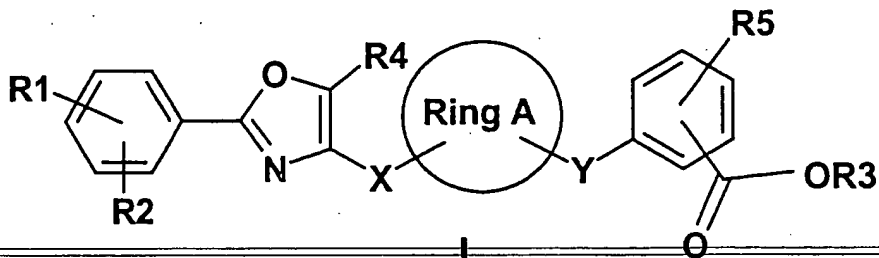


rac-trans-2-(3-(2-(4-Fluorphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-methyl)-6-methyl-benzoesäure 46

[0133] Aus dem racemischen trans-Enantiomergemisch 3b (siehe Beispiel I) und 2-Brommethyl-6-methyl-benzoesäuremethylester 4 erhält man das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht 439.49 ($C_{25}H_{26}FNO_5$); MS(ESI): 440 ($M + H^+$).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

Ring A (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R1, R2, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , (C_1 - C_6)-Alkyl, O- (C_1-C_6) -Alkyl;

R3 H, (C_1 - C_6)-Alkyl;

X (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

Y (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

Ring A (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R1, R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , (C_1 - C_6)-Alkyl, O- (C_1-C_6) -Alkyl;

R5 (C_1 - C_6)-Alkyl;

R3 H, (C_1 - C_6)-Alkyl;

X (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

Y (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

Ring A (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkenyl, wobei in den Cycloalkyl- oder Cycloalkenylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R1, R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , (C_1 - C_6)-Alkyl, O- (C_1-C_6) -Alkyl;

R5 (C_1 - C_6)-Alkyl;

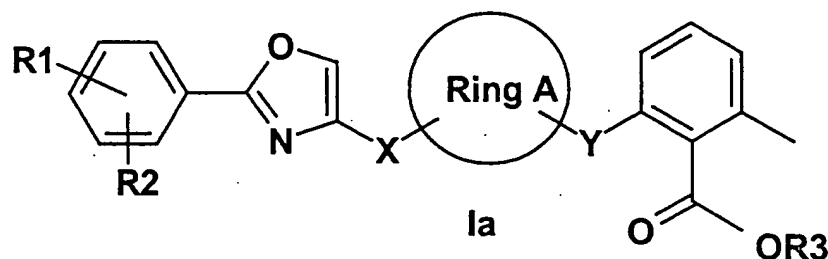
R3 H, (C_1 - C_6)-Alkyl;

X (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

Y (C_1 - C_6)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen der Formel I, Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten



Ring A Cyclohexyl;

DE 101 42 734 A 1

R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

X (C₁-C₆)-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

Y C₁-C₆-Alkyl, wobei in der Alkenylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sind;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere Wirkstoffe.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere Lipid- oder Triglycerid-senkende Wirkstoffe

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Typ II Diabetes.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von von Syndrom X.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Typ II Diabetes.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Syndromen X.

14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.